

¿Posible disminución del glaucoma con nicotinamida?

Previendo la disfunción mitocondrial, se produce un efecto positivo en el estado energético de las células ganglionares retinianas, evitando su muerte sin producir efectos adversos.

La neuropatía óptica glaucomatosa o glaucoma es la forma más común de neurodegeneración que implica al sistema nervioso central. Las células ganglionares retinianas, residen en la retina interna, intermediarias entre los fotorreceptores de la capa externa de la retina y el cerebro, son las encargadas de transmitir la información visual al córtex visual. Son las que se encuentran dañadas en el glaucoma, que supone la principal causa de pérdida de visión en todo el mundo.

Durante 150 años, el único tratamiento probado para el glaucoma ha sido la reducción de la presión intraocular tanto con fármacos como por aproximaciones quirúrgicas. En la actualidad, las investigaciones en este campo tratan de averiguar las dianas terapéuticas abordables para la protección neuronal. Desafortunadamente, muchos de los fármacos diseñados para ello han fallado en ensayos preclínicos.

Siendo necesarios más estudios en este ámbito, Williams y colaboradores han publicado recientemente sus investigaciones sobre la disfunción mitocondrial en un modelo murino de glaucoma. Usando técnicas de secuenciación de ARN han identificado anomalías transcritómicas en las células ganglionares retinianas de animales con elevada presión intraocular que resultan indistinguibles fenotípicamente en comparación con los animales control. Han observado una expresión diferente de genes implicados en la disfunción mitocondrial, así como menor número de crestas mitocondriales, lo que sugiere menores niveles de fosforilación oxidativa. Además, han demostrado que hay menores niveles del dinucleótido de nicotinamida adenina retinal (NAD), tal y como ocurre en el envejecimiento, y glutatión. Estos cambios moleculares preceden a la neurodegeneración. Los investigadores proponen que las diferencias en la expresión génica y en los niveles totales de NAD afectan a la función de las células ganglio-

nares retinianas, en parte limitando la energía producida por las neuronas. Aunque la disminución de NAD no deriva en muerte celular, puede desestabilizar el metabolismo en periodos de estrés debido al aumento de presión intraocular y, combinado con la disminución de NAD en el envejecimiento normal, tiene efectos negativos en la función mitocondrial. Esto genera un aumento en el metabolismo de los ácidos grasos y de generación de radicales libres que conlleva finalmente a la muerte de las células ganglionares.

Para comprobar esta hipótesis, los investigadores suplementaron la dieta murina con nicotinamida para promover la producción celular de energía. Con la dosis oral más baja probada (equivalente a 2,5 g para una persona de 60 kg), la nicotinamida previno la pérdida de estructura y función de las células ganglionares retinianas aunque no disminuyó la presión intraocular. En una aproximación alternativa, inyectando intravítreamente un gen codificante para una enzima que produce NAD⁺, protegió el 70% de los ratones del daño del glaucoma durante 12 meses. No obstante, la combinación de la terapia génica y un tratamiento de nicotinamida proporciona una protección más alta que por separado. Por tanto se propone que mejorando la disfunción mitocondrial, se produce un efecto positivo en el estado energético de las células ganglionares retinianas evitando su muerte sin producir efectos adversos.

Con todo, la cuestión de si el glaucoma puede ser retrasado o posiblemente prevenido mediante suplementación dietética con nicotinamida, requiere un estudio más cuidadoso en humanos.

Sheila Abril

*Instituto Teófilo Hernando
Universidad Autónoma de Madrid*

Coordinado por:

Dr. Cristóbal de los Ríos

Instituto Teófilo Hernando
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UAM.c.e.:
cristobal.delosrios@invuam.es